

重组人血小板生成素在成人原发性免疫性血小板减少症患者围手术期的应用

孙慧平¹ 胡琦² 游建华¹ 陈秋生¹ 王瑾¹ 李军民¹ 赵维莅¹

¹上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科,上海血液学研究所 200025; ²上海中医药大学附属市中医院血液科 200071

通信作者:赵维莅,Email:zhao.weili@yahoo.com

【摘要】 目的 观察成人原发性免疫性血小板减少症(ITP)患者围手术期应用rhTPO的疗效和安全性。方法 对拟接受择期手术的一线糖皮质激素治疗无效的ITP患者在围手术期应用重组人血小板生成素(rhTPO)1.5×10⁴ U/d皮下注射,直至符合下列任何一个条件则停止:①血小板计数达到手术要求;②PLT≥100×10⁹/L;③疗程达14 d。结果 ①2016年1月1日至2018年6月30日共入组42例患者,男14例,女28例,中位年龄60(25~73)岁,持续性ITP 5例,慢性ITP 37例。②中位rhTPO疗程7(3~14)d。完全反应24例,有效7例,无效11例。达到完全反应的中位时间为7(3~16)d,血小板计数达峰值中位时间为10(3~21)d。③27例(64.3%)完成手术(全麻手术14例,局麻手术13例)。④手术患者rhTPO治疗前、手术前、手术后第7天中位血小板计数分别为33(20~89)×10⁹/L、125(78~245)×10⁹/L、72(30~250)×10⁹/L,中位峰值血小板计数为149(101~466)×10⁹/L。⑤未发生感染、出血、血栓和rhTPO相关不良事件。结论 rhTPO可作为ITP患者择期手术围手术期提升血小板水平的备选方案。

【关键词】 血小板减少; 围手术期; 血小板生成素

基金项目:上海市综合医院中西医结合专项建设基金(ZHYY-ZXYJHZX-1-05)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.03.005

Efficacy and safety of recombinant human thrombopoietin in adult patients with primary immune thrombocytopenia during the perioperative period

Sun Huiping¹, Hu Qi², You Jianhua¹, Chen Qiusheng¹, Wang Jin¹, Li Junmin¹, Zhao Weili¹

¹ Department of Hematology, Institute of Hematology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Rui Jin Hospital, Shanghai 200025, China; ² Department of Hematology, Shanghai Municipality Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Hospital, Shanghai 200071, China

Corresponding author: Zhao Weili, Email: zhao.weili@yahoo.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of recombinant human thrombopoietin (rhTPO) treatment for primary immune thrombocytopenia (ITP) patients during the perioperative period. **Methods** Adult ITP patients who were refractory to first-line glucocorticoid therapy and underwent selective surgery were enrolled to be treated with rhTPO at the dosage of 1.5×10⁴U/d subcutaneously during the perioperative period. rhTPO treatment would not be terminated until one of the following conditions occurred: ①Platelet counts met the requirement of surgery; ②Platelet counts were ≥100×10⁹/L; ③Completed the 14 days of therapy. End points of the study were surgery rate, rhTPO therapy response rate, rescue therapy rate and adverse responses. **Results** 42 patients were enrolled from Jan. 1, 2016 to Jun. 30, 2018. 14 were male and 28 were female. The median age was 60(25–73) years old. There were no newly diagnosed patients. 5 patients were persistent and 37 were chronic. 27 patients completed selective surgery. The surgery rate was 64.3% (27/42). Among them, 13 patients were under local anesthesia and 14 under general anesthesia. Of 42 cases receiving rhTPO therapy. 31 patients achieved responses, The overall response rate was of 73.8%. Among them, 24 patients achieved CR. The CR ratio was 77.4% (24/31). 7 achieved response. The response ratio was 22.6% (7/31). 11 patients did not respond to rhTPO therapy. The non-response rate was 26.2% (11/42). The median time to reach CR was 7(3–16) days. The median time to reach the peak of platelet counts were 10(3–21) days. rhTPO was used for a median of 7(3–14) days. The median platelet counts of patients undergoing surgery before rhTPO therapy, before surgery and

at day 7 after surgery were $33(20-89) \times 10^9/L$, $125(78-245) \times 10^9/L$ and $72(30-250) \times 10^9/L$, respectively. The median peak of platelet counts was $149(101-466) \times 10^9/L$. No infection, bleeding, thromboembolism and therapy-related adverse responses occurred in the patients. **Conclusion** rhTPO for ITP patients during the perioperative period is safe and effective.

【Key words】 Thrombocytopenia; Perioperative period; Thrombopoietin

Fund Program: Special fund for the construction of integrated traditional Chinese and Western medicine in general hospital in Shanghai(ZHYY-ZHYJHZX-1-05)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.03.005

原发性免疫性血小板减少症(ITP)是以自身抗体对血小板的破坏增加和巨核细胞分化成熟功能降低为特征的自身免疫性疾病^[1-2],是临床上最常见的出血性疾病之一。部分ITP患者因为合并症有手术治疗的需要。为保证患者围手术期安全,局麻手术血小板计数应大于 $50 \times 10^9/L$,全麻手术血小板计数应大于 $80 \times 10^9/L$ ^[3]。因此,拟行手术治疗的ITP患者术前需要提升血小板水平至相应手术标准并在手术后一定时间内保持安全水平。

大剂量糖皮质激素和免疫抑制剂可使患者对创伤应激反应能力减弱、术后感染增加、伤口愈合延缓,不适宜用于术前准备。由于血源供应紧张、存在输血相关风险以及价格昂贵,血小板输注和大剂量静脉丙种球蛋白作为常规术前准备方案应用受限。重组人血小板生成素(rhTPO)是中国仓鼠卵巢细胞表达、经提纯而制成的全长糖基化TPO,是有效的ITP治疗药物^[4-6]。我们对rhTPO在成人ITP患者围手术期的应用进行了前瞻性临床研究,现将结果报告如下。

病例与方法

1. 入组标准:纳入上海交通大学医学院附属瑞金医院需要接受择期手术治疗的非重症ITP患者,无活动性出血,一线糖皮质激素治疗无效,术前检查血小板计数未达到手术要求,无rhTPO治疗禁忌证。

2. 治疗方案:患者术前开始接受rhTPO(沈阳三生制药有限公司产品,商品名“特比澳”) 1.5×10^4 U/d皮下注射治疗。用药至符合下列任何一个条件则停止:①血小板计数达到手术要求;② $PLT \geq 100 \times 10^9/L$;③疗程满14 d。治疗期间每周2~3次检测血细胞计数并监测凝血功能和血液生化指标。

若患者伴有ITP基础治疗(包括糖皮质激素、免疫抑制剂)且剂量稳定4周以上,可继续维持治疗。如果应用糖皮质激素治疗,要求泼尼松剂量 ≤ 30 mg/d(或等效剂量其他糖皮质激素)。在必要时,

可以给予血小板输注、大剂量静脉丙种球蛋白等挽救治疗。

3. 诊断标准和疗效判定:ITP疾病分期参照文献[3,7]标准:①新诊断ITP:确诊后3个月以内;②持续性ITP:确诊后3~12个月血小板持续减少;③慢性ITP:血小板减少持续超过12个月。重症ITP:血小板 $< 10 \times 10^9/L$,伴出血症状。疗效判定参照文献[3,7]:①完全反应(CR):治疗后 $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ 且没有出血;②有效(R):治疗后 $PLT \geq 30 \times 10^9/L$ 并且至少比基础血小板计数增加两倍,且没有出血;③无效(NR):治疗后 $PLT < 30 \times 10^9/L$ 或者血小板计数增加不到基础值的两倍或者有出血。

结 果

1. 患者一般资料:本研究共纳入2016年1月1日至2018年6月30日期间拟行择期手术的42例ITP患者,男14例,女28例,中位年龄60(25~73)岁,慢性ITP 37例,持续性ITP 5例。rhTPO治疗前中位血小板计数为 $25(12-89) \times 10^9/L$ 。26例患者有伴随ITP合并治疗用药。所有患者均未接受脾切除治疗。

2. 治疗反应:全部42例患者中位rhTPO疗程为7(3~14)d。31例(73.8%)治疗有效,其中CR 24例(57.14%),R 7例(16.67%),NR 11例(26.2%)。所有患者围手术期均未接受血小板输注和其他挽救治疗。

24例CR患者血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 的中位时间为7(3~16)d,达峰值中位时间为10(3~21)d。

3. 完成手术情况及围手术期血小板水平:全部42例患者中27例(64.3%)完成既定手术,其中全身麻醉手术14例、局部麻醉手术13例(表1)。4例治疗有效患者血小板计数未达到全麻手术要求,改以其他方法进行术前准备。手术患者治疗前、手术前、手术后7 d中位血小板计数分别为 $33(20-89) \times 10^9/L$ 、 $125(78-245) \times 10^9/L$ 、 $72(30-250) \times 10^9/L$,中位血小板计数峰值为 $149(101 \sim$

表1 27例以rhTPO方案完成择期手术ITP患者的临床资料

例号	性别	年龄	诊断	手术名称	麻醉方式	合并用药	血小板计数($\times 10^9/L$)		
							治疗前	术前	术后7d
1	女	26	慢性ITP	牙拔除术	局部麻醉	/	26	78	65
2	女	60	慢性ITP	牙拔除术	局部麻醉	泼尼松	33	115	102
3	女	28	持续性ITP	牙拔除术	局部麻醉	/	23	125	95
4	男	60	慢性ITP	牙拔除术	局部麻醉	达那唑	38	89	70
5	男	62	慢性ITP	牙拔除术	局部麻醉	/	43	156	130
6	女	73	慢性ITP	白内障超声乳化人工晶体植入术	局部麻醉	甲泼尼龙+达那唑	25	168	72
7	女	63	慢性ITP	白内障超声乳化人工晶体植入术	局部麻醉	泼尼松	33	132	98
8	女	67	慢性ITP	白内障超声乳化人工晶体植入术	局部麻醉	/	53	118	115
9	女	65	慢性ITP	白内障超声乳化人工晶体植入术	局部麻醉	甲泼尼龙	20	93	65
10	男	66	慢性ITP	白内障超声乳化人工晶体植入术	局部麻醉	泼尼松	35	106	53
11	男	68	慢性ITP	白内障超声乳化人工晶体植入术	局部麻醉	泼尼松	32	136	118
12	男	70	慢性ITP	白内障超声乳化人工晶体植入术	局部麻醉	泼尼松	51	121	68
13	男	51	慢性ITP	皮肤鳞癌切除术	局部麻醉	泼尼松+达那唑+环孢素A	20	102	30
14	女	48	持续性ITP	气管切开术	全身麻醉	甲泼尼龙+环孢素A	89	98	102
15	男	65	慢性ITP	疝修补术	全身麻醉	/	48	165	118
16	男	62	慢性ITP	疝修补术	全身麻醉	/	33	117	59
17	男	65	慢性ITP	冠状动脉旁路移植术	全身麻醉	泼尼松	21	152	250
18	女	55	慢性ITP	胫骨钢板固定术	全身麻醉	泼尼松	22	135	88
19	女	25	持续性ITP	卵巢畸胎瘤剥除术	全身麻醉	/	65	245	250
20	女	32	慢性ITP	卵巢畸胎瘤剥除术	全身麻醉	泼尼松+硫唑嘌呤	46	149	69
21	女	56	慢性ITP	子宫全切除术	全身麻醉	泼尼松	21	135	120
22	女	53	慢性ITP	子宫全切除术	全身麻醉	/	43	101	70
23	女	63	慢性ITP	甲状腺癌切除术	全身麻醉	甲泼尼龙	23	118	71
24	女	38	慢性ITP	甲状腺癌切除术	全身麻醉	/	36	132	52
25	女	71	慢性ITP	结肠息肉摘除术	全身麻醉	/	46	107	58
26	女	58	慢性ITP	乙状结肠癌切除术	全身麻醉	泼尼松+环孢素A	21	156	42
27	男	57	慢性ITP	肺癌切除术	全身麻醉	泼尼松	68	148	88

注:rhTPO:重组人血小板生成素;ITP:原发免疫性血小板减少症;/:无

466) $\times 10^9/L$ 。

4. 不良反应:全部42例患者均未发生rhTPO相关不良反应。完成手术的患者未发生术后出血和血栓事件。

讨 论

促血小板生成药物作为ITP的二线治疗选择已达成广泛共识^[3,7-8]。本研究中,我们选择rhTPO作为ITP患者择期手术围手术期提升血小板水平的方法,31例(73.8%)治疗有效,其中27例(64.3%)完成手术,另有4例治疗有效患者血小板水平未达到全麻手术要求而改用其他方法进行术前准备。全部42例患者中位rhTPO疗程为7(3~14)d,24例CR患者血小板计数达到 $\geq 100 \times 10^9/L$ 的中位时间为7(3~16)d,手术患者术前中位血小板计数为125(78~245) $\times 10^9/L$,证实rhTPO是ITP患者快速提升血小板

水平的有效方法。手术患者术后7d中位血小板计数为72(30~250) $\times 10^9/L$,仍处于相对安全水平,可有效防止术后出血的发生。

本组ITP患者出现rhTPO治疗反应的时间不一致,血小板计数峰值可以出现在用药过程中或用药停止后,因此,需要对血小板计数进行密切监测,及时调整治疗方案。本研究中,1例因不稳定心绞痛接受冠状动脉旁路移植术的慢性ITP患者,rhTPO治疗前PLT $21 \times 10^9/L$,手术当日PLT $152 \times 10^9/L$,术后第7天PLT $250 \times 10^9/L$,术后给予口服硫酸氢氯吡格雷和阿司匹林抗血小板治疗,术中、术后过程顺利,未发生血栓事件。

本组患者在围手术期未发生感染、出血和血栓等不良事件,无药物治疗相关不良事件报告,提示患者对围手术期短时应用rhTPO耐受性和安全性良好。

本研究结果初步显示, rhTPO 可作为 ITP 患者择期手术围手术期提升血小板水平的备选方案。

参考文献

- [1] Berchtold P, Wenger M. Autoantibodies against platelet glycoproteins in autoimmune thrombocytopenic purpura: their clinical significance and response to treatment[J]. Blood, 1993, 81(5): 1246-1250.
- [2] McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, et al. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP[J]. Blood, 2004, 103(4): 1364-1369. DOI: 10.1182/blood-2003-08-2672.
- [3] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2012年版)[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(11): 975-977. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.11.021.
- [4] 顾史洋, 庄静丽, 邹善华, 等. 重组人血小板生成素联合糖皮质激素治疗重症新诊断原发免疫性血小板减少症患者临床观察[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(10): 883-886. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.10.012.
- [5] 刘晓帆, 黄月婷, 刘葳, 等. 重组人血小板生成素治疗 92 例成人重型原发免疫性血小板减少症的临床观察[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(4): 312-315. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.04.011.
- [6] Zhou H, Xu M, Qin P, et al. A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rhTPO vs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP[J]. Blood, 2015, 125(10):1541-1547. DOI: 10.1182/blood-2014-06-581868.
- [7] 中华医学会血液学分会止血与血栓学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(2): 89-93. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.02.001.
- [8] Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J]. Blood, 2010, 115(2):168-186. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225565.

(收稿日期:2018-07-31)

(本文编辑:徐茂强)

· 消息 ·

中华医学会第十三次全国实验诊断血液学学术会议征文、参会通知

由中华医学会、中华医学会血液学分会主办,上海交通大学医学院附属瑞金医院承办的中华医学会第十三次全国实验诊断血液学学术会议将于2019年10月18日-20日在上海市举行。

会议将盛邀国内外著名学者就血液病诊断和治疗领域的相关进展做专题演讲,并以专题学术报告、大会发言、分组发言、病例讨论、专家点评、壁报等形式进行学术交流。本次会议将会进一步加强全国血液学同行之间的学术交流、提高我国血液学实验诊断水平、更新实验诊断血液学理念。欢迎广大从事血液学同仁积极投稿参加学术交流并出席会议。现将会议征文、参会通知如下:

征文范围及要求:血液病实验诊断领域的临床或基础研究,凡未在全国性公开刊物上发表的论文均可投稿。

征文要求:500字左右摘要1份,中英文均可,按标题、姓名、作者单位、联系方式(通信地址、电话、电子邮箱)、目的、方法、结果、结论撰写。中英文均可。

投稿方式:敬请登陆大会网站 <http://www.cmacsh.org> 进行网上论文投稿。

征文截稿时间:2019年8月15日。

注册费:9月30日之前交费的正式代表800元/人;10月1日之后及现场交费的代表1000元/人;学生、护士500元/人(现场报到时需出示学生证/护士证以享受优惠)。

注册方式:请于会前在大会官网 www.cmacsh.org 进行注册并缴费,现场注册不保证有全套资料。个人信息请填写完整,信息不完整将无法获得学分。

住宿:请登录大会官网 www.cmacsh.org 进行住宿预订。

大会秘书处:中华医学会学术会务部,联系电话:18612976547, Email: cmacsh@126.com

欢迎踊跃投稿、参会

中华医学会血液学分会 中华医学会学术会务部